INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°34

BUSCA REALIZADA EM 20 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 16 ARTIGOS E 7 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

IMUNOGLOBOLINA INTRAVENOSA

COORTE RETROSPECTIVA \ *FRANÇA*

A síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) é uma nova síndrome que está sendo relacionada à exposição prévia ao SARS-CoV-2. Nesse estudo, os autores coletaram informações clínicas, biológicas e terapêuticas de crianças que foram admitidas em UTI pediátrica em 13 hospitais na França e Suíça. Trinta e cinco crianças foram identificadas e incluídas no estudo, das quais trinta e uma apresentaram resultados positivos para COVID-19. A maioria dos pacientes recebeu suporte inotrópico intravenoso (28/35). A primeira linha de tratamento foi a imunoglobulina intravenosa em 25/35 dos pacientes. Doze pacientes receberam esteroides intravenosos, sendo considerados pacientes de alto risco com sintomas semelhantes a uma forma incompleta da doença de Kawasaki. Finalmente, três crianças receberam tratamento com um antagonista dos receptores da interleucina 1 (anacinra) devido à persistência grave estado inflamatório. Além disso, 23/35 pacientes foram tratados com dose terapêutica de heparina. No momento da submissão do artigo, todos os pacientes haviam deixado o hospital. Recuperação completa da função ventricular esquerda foi observada em 71% dos pacientes. Nenhum teve evento trombótico ou embólico. A permanência mediana na UTI foi de 7 dias (IQR 3,7-10 dias) e o tempo médio de internação foi de 10 dias (IQR 8-14 dias). Crianças podem sofrer com a MIS-C após infecção por SARS-CoV-2 e o tratamento com imunoglobulina parece ser a melhor terapia para recuperação dos pacientes.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 4 de 8 critérios foram atendidos e 3 não se aplicavam. Não houve um grupo controle que poderia trazer maior confiabilidade aos resultados encontrados. Os autores não relatam fatores de confusão no estudo, mesmo com a administração de diversas terapias nos pacientes. A conclusão dos autores pode ser precipitada, uma vez que diversos tratamentos foram usados e os resultados avaliados de maneira geral.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Nesse estudo, 25 pacientes diagnosticados com COVID-19 foram tratados com células-tronco mesenquimais (CTM). Sete casos receberam terapia por uma vez, outros sete receberam por duas vezes e 11 receberam por três vezes. Após o tratamento com CTM, todos os pacientes demonstraram melhora clínica e 16 (64%) apresentaram melhora da tomografia computadorizada. No entanto, três pacientes tiveram efeitos adversos relacionados ao tratamento: disfunção hepática, insuficiência cardíaca e erupção alérgica. Desta forma, os autores relatam que a terapia com CTMs pode ser uma opção promissora para tratamento de COVID-19 grave, mas que deve ser usado com cautela, especialmente em pacientes com acidose metabólica ou doença cardíaca coronária.[2]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 8 critérios foram atendidos e 3 não se aplicavam. Nesse estudo, não houve avaliação de um grupo controle. Fatores de confusão, comumente relatados em estudos de coorte, não foram relatos no estudo. Outra limitação observada foi o pequeno número amostral.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, CLOROQUINA

TRANSVERSAL \ *FRANÇA*

Neste estudo transversal, os pesquisadores procuraram caracterizar todos os relatos de reações cardíacas adversas a medicamentos (RAMs) associadas ao uso da hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina (CQ) azitromicina (AZC) e lopinavir/ritonavir (L/r), utilizados no combate à COVID-19, a partir de notificações registradas no sistema de farmacovigilância francês, entre 27/03/20 e 27/04/20. Dada a predominância do uso da HCQ na França, os pesquisadores avaliaram ainda a incidência das notificações espontâneas de RAM cardíacas, associadas ao uso isolado da HCQ (isoladas ou em associação com AZC). Como resultados, os autores descreveram que, em um mês, foram notificados 120 relatos de RAM cardíacas, em que 103 (86%) foram associados à HCQ, isolada ou em combinação com AZC (60%). Setenta e sete relatos foram associados apenas ao uso da HCQ, dessa forma a incidência hospitalar estimada de RAMs cardíacas para a HCQ foi de 0,77% [0,61-0,96], no caso de 10.000 pacientes, a 1,54% [1,22-1,92] no caso de 5000 pacientes, apesar da possibilidade de forte subnotificação (segundo os autores). Lopinavir + ritonavir ficou em terceiro lugar nas notificações (*n* = 17, ou 14%), e a CQ em quarto, com 3 notificações (2,5%) de RAMs cardíacas. Os autores relataram que ocorreram 8 mortes súbitas (7%), 8 arritmias ventriculares (7%), 90 relatos de intervalo QTc prolongado (75%), a maioria deles considerados ''grave'' (64%), 48 dos quais com valores de QTc 500 ms, 20 relatos de distúrbios graves de condução (17%) e 5 relatos de outras causas cardíacas (4%). Seis relatórios foram derivados de automedicação dos pacientes. Os autores concluem que o uso *off-label* desses medicamentos no combate à COVID-19 aumenta o risco de RAMs cardíacas, algumas delas evitáveis. Ainda, o estudo alerta que, mesmo que esses medicamentos sejam percebidos como seguros pelos profissionais, eles são geralmente administrados em pacientes com fatores de risco adicionais, causados tanto pela infecção, quanto por outras comorbidades. Por fim, os autores defendem que precauções para mitigar esses riscos devam ser tomadas, mesmo que esses medicamentos se provem eficazes na prática clínica.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 06/08 critérios foram atendidos. Embora tenham sido identificados e citados alguns fatores de confusão, não fica claro no artigo se estratégias para lidar com esse fatores foram considerados na apresentação e análise dos resultados. Em adição, os próprios autores informam que, como na maioria dos estudos de farmacovigilância, uma parte significativa dos relatos registrados no sistema de farmacovigilância podem conter fatores de confusão. Fatores que poderiam ter precipitado o surgimento de arritmias espontâneas, como miocardites e distúrbios eletrolíticos não foram considerados, o que pode limitar a interpretação dos resultados desse estudo.

LOPINAVIR/RITONAVIR

RELATO DE CASO \ *JAPÃO*

Relato de três casos diagnosticados com pneumonia não grave por COVID-19 e tratados com sucesso com Lopinavir/Ritonavir (LPV/r). Paciente 1: homem de 60 anos com hiperlipidemia, observou febre (dia 0), RT-PCR positivo no dia 4 e internado no dia 7. Na admissão, teve febre e tosse. Após febre por 7 dias, no dia 13, a saturação de oxigênio diminuiu para 88%, sem sintomas óbvios. A tomografia computadorizada de tórax revelou opacidade bilateral em vidro fosco, e houve diagnóstico de pneumonia por COVID-19. O LPV/r foi iniciado no dia 13. A sinvastatina foi trocada para pravastatina devido à contraindicação da sinvastatina durante o tratamento com LPV/r. A temperatura e a necessidade de oxigênio diminuíram e a linfopenia normalizou em 2 dias. Imagens de tórax mostraram melhoras no dia 16. Ele recebeu alta do hospital. Paciente 2: japonês de 88 anos, com histórico de câncer de próstata e hipertensão. Ele reconheceu febre (dia 0) e teste por RT-PCR positivo no dia 4, e internado no dia 6. Na admissão, sofria de febre e fadiga, que persistiram, e sintomas como tosse e diarreia iniciaram no dia 11. A tomografia mostrava opacidades de vidro fosco. O diagnóstico de pneumonia por COVID-19 foi realizado e o LPV/r foi iniciado após consentimento. O paciente continuou fazendo uso de telmisartana e triclormetiazida para hipertensão, cloridrato de tansulosina para disúria e bicalutamida para câncer de próstata. Os sintomas regrediram. Embora houvesse diarreia e perda de apetite devido ao LPV/r, ele continuou o tratamento. No dia 25, o paciente testou negativo e recebeu alta. Paciente 3: mulher, 44 anos, atestando febre (dia 0), teve teste de RT-PCR positivo no dia 2 e foi internada no dia 3. Na admissão, estava assintomática. Desenvolveu febre e tosse seca no dia 5, sem sintomas respiratórios graves. No entanto, a tomografia mostrou lesões pulmonares no dia 7. Após consentimento, iniciou-se LPV/r no dia 8. Após eventos adversos gastrointestinais, foi descontinuado o LPV/r no dia 11. Houve melhora da pneumonia no dia 15, e recebeu alta após dois resultados negativos de RT-PCR. Curiosamente, a RT-PCR voltou a ser positiva no acompanhamento. Os autores reconhecem as limitações do relato de caso, a dificuldade de concluir se o LPV/r foi eficaz contra a COVID-19.[4]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram atendidos. Como limitações indicadas pelos próprios autores, estão o pequeno número de participantes no estudo (3), não explicitação da carga viral de SARS-CoV-2 de cada paciente e a concentração sanguínea de LPV/r, o que impediu concluir se o medicamento foi eficaz na redução da carga viral. Ademais, relatos de caso tem pouca aplicabilidade na tomada de decisão.

ANAKINRA E REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA E ESTADOS UNIDOS*

Um paciente de 57 anos deu entrada em um hospital após cinco dias de febre, dor de garganta e tosse. Após diagnóstico de COVID-19, iniciou tratamento não rotulado com lopinavir/ritonavir (400/100 mg a cada 12 horas), hidroxicloroquina (200 mg a cada 8 horas), azitromicina (500 mg a cada 24 horas) e ceftriaxona (2 g a cada 24 horas). Apesar da terapia, o estado respiratório do paciente se deteriorou ainda mais. Além disso, ele recusou suporte ventilatório nesse período. No sétimo dia de hospitalização, a condição clínica do paciente era extremamente crítica. Febre, astenia e anorexia pioraram e um aumento de marcadores inflamatórios foi observado com mudança profunda na distribuição lipídica. Devido à evidência de desregulação inflamatória e à indisponibilidade de tocilizumabe no hospital, foi introduzido tratamento com anakinra (100 mg a cada 6 horas por sete dias). Além disso, o lopinavir/ritonavir foi descontinuado e o antiviral remdesivir foi iniciado, por uso compassivo, (200 mg, seguido de 100 mg a cada 24 horas por sete dias). Devido a uma preocupação de pneumonia adquirida no hospital, no dia 10, a ceftriaxona e a azitromicina foi descontinuada e o tratamento com linezolida (600 mg a cada 12 horas) e piperacilina/tazobactam (4,5 g a cada 6 horas) foi iniciada. Nos dias seguintes, o paciente tornou-se afebril e os marcadores inflamatórios reduziram. Também foi notada melhora substancial da função respiratória do paciente. Apesar do resultado positivo do uso de anakinra no tratamento desses pacientes, ensaios clínicos são necessários para avaliar a segurança e eficácia deste medicamento.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. No entanto, devido ao desenho do estudo não é possível inferir a casualidade da terapia com anakinra e melhora clínica do paciente.

OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO)

RELATO DE CASOS \ *EUA*

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), terapia aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar hipóxia refratária em pacientes com formas graves da COVID-19, apresenta uma taxa de mortalidade surpreendentemente alta (94%). Contudo, relatos e séries de casos

posteriores, demonstrando uma boa recuperação de pacientes com COVID-19 grave após a ECMO, reacenderam o interesse por essa modalidade terapêutica. Neste artigo, os autores apresentam uma análise retrospectiva de dois casos de hemorragia intracraniana devastadora, como complicação da ECMO veno-venosa (VV), em pacientes com COVID-19 grave. Os dados coletados e apresentados neste artigo incluíram o histórico clínico dos pacientes, seus resultados laboratoriais, informações sobre os tratamentos adotados, e uma revisão de todos os exames de imagens disponíveis. Como resultados, os autores descreveram que ambos os pacientes demonstraram tempos de tromboplastina parcial ativada (aPTT) dentro de um intervalo terapêutico apropriado. Não foram identificados fatores de risco, como distúrbios na cascata de coagulação, que previssem claramente a probabilidade de hemorragia intracraniana devastadora nesses pacientes. Como conclusão, os autores informam que o entendimento das complicações da ECMO nestes dois casos, e o desenvolvimento de algoritmos terapêuticos capazes de auxiliar na seleção de pacientes com propensão à essas complicações, podem ser ferramentas críticas, em meio a um ambiente de recursos limitados, decorrente da pandemia global. Por fim, os autores propõem o uso da tomografia computadorizada (TC) da cabeça para identificar as complicações neurológicas devastadoras o mais cedo possível, auxiliando, assim, a alocação de recursos e máquinas de ECMO para os pacientes adequadamente secionados.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05/08 critérios foram atendidos. Não há informação clara sobre as características demográficas dos pacientes. Informações sobre o procedimento de ECMO não foram descritas no artigo. Não há informações sobre eventos adversos (danos) ou imprevistos descritos no artigo.

IL-1SS

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ITÁLIA*

Neste artigo, as autoras defendem que a via da IL-1ß seja considerada para intervenção no tratamento da COVID-19. Relatam que a capacidade dos morcegos tolerarem as infecções virais se dá por uma alta resposta imune inata desses animais, cujo componente NPLRP3 é um componente crítico, mediando a ativação da caspase-1 e a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1ß em resposta a infecções microbianas e danos celulares. As autoras relatam que uma ativação exacerbada do inflamassoma NLRP3 está envolvida na fisiopatologia de várias doenças, incluindo diabetes, aterosclerose e síndrome metabólica, as quais foram demonstradas comorbidades associadas a pior prognóstico de COVID-19. Por fim, autores apontam que existem muitas questões em aberto que merecem ser exploradas: i) verificar o papel da NLRP3 na variabilidade clínica da COVID-19; ii) testar o potencial efeito terapêutico em COVID-19 da inibição da IL-1ß (canakinumabe, anakinra); iii) explorar o papel do tecido adiposo visceral na resposta inflamatória à infecção por SARS-CoV-2.[7]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers* 3/6 critérios foram atendidos. Vale ressaltar que se trata da abordagem de uma possível via que poderia ser avaliada e investigada no curso da COVID-19 e não uma prospecção de tratamento em si. Além disso, os inibidores da IL-1 mencionados ß (canakinumabe, anakinra) já estão sendo testados em ensaios clínicos registrados na plataforma *clinicaltrials.gov*.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Trata-se do relato de caso de uma mulher, 52 anos, diagnosticada com COVID-19 por PCR e baseado nas suas características clínicas. A partir da internação, a paciente foi tratada com sucesso com ventilação não invasiva precoce, quando a relação pressão arterial parcial/oxigênio inspirado fracionário em oxigênio arterial reduziu abaixo de 200 mmHg e uma farmacoterapia combinada que incluiu um coquetel antiviral de lopinavir/ritonavir (500 mg/12 h) mais interferon α (5,0 × 106 U/12 h, inalação atomizada), um intensificador de imunidade (timosina – 1,6 mg/d, injeção subcutânea), um corticosteroide para reduzir a exsudação pulmonar (metilprednisolona – 40 mg/d nos primeiros 3 dias), uma prescrição anti-inflamatória derivada da medicina tradicional chinesa (Xuebijing – injeção de 100 mL/12 h) e um anticoagulante para evitar trombose venosa profunda (heparina de baixo peso molecular – 4,0 kIU/d, injeção subcutânea). O tratamento teve duração de 25 dias, após os quais as condições clínicas da paciente normalizaram e não foi detectada a presença do vírus no ***swab*** nasofaríngeo. Os autores concluem que a ventilação não invasiva precoce com farmacoterapia pode ser um regime eficaz para pacientes com COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 3/8 critérios foram atendidos. Os próprios autores reconhecem que ainda não há resultados de ensaios clínicos randomizados com um agente anti-coronavírus específico em relação à terapia ou profilaxia. Devido a enorme gama de tratamentos utilizados, não é possível saber se há uma combinação mais efetiva para o tratamento da COVID-19.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES, PREDNISOLONA, AMPICILINA/SULBACTAM, CLARITROMICINA, LEVOFLOXACINA

RELATO DE CASO \ *JAPÃO*

Relato de caso de uma mulher de 52 anos que apresentou lesões eritematosas pruriginosas nos membros e erosões nos lábios e na mucosa da boca. Sem qualquer outro sintoma, como febre e gripe, a paciente foi tratada com prednisolona oral (20 mg/dia). A mesma fazia uso de anti-inflamatórios não

esteroides em função de tratamento dentário. No segundo dia, foi observado eritemas no corpo e redução das lesões nos lábios e boca, levando a redução de dose da prednisolona para 10 mg/dia. No dia 3, a paciente foi diagnosticada com COVID-19, via teste PCR. Após cinco dias a paciente retornou à clínica apresentando febre, tosse, calafrios, fadiga e dificuldade de respiração. Manchas opacas no pulmão foram verificadas, assim como o contagem alta de leucócitos (22,300/microlitro), linfopenia 490/microlitro), aumento de neutrófilos (20,449/microlitro) e nível alto de proteína C-reativa (12,8 mg/dL). Mostrando agravo das lesões dérmicas, a prednisolona foi interrompida e ampicilina/sulbactam e claritromicina foram administrados (sem indicação de doses), porém sem indícios de melhoras. Em seguida, as drogas foram substituídas por levofloxacina (sem indicação de dose). Com aumento de manchas opacas nos pulmões, a paciente foi encaminhada para unidade de cuidado intensivo. Os autores discutem que as lesões dérmicas podem ser causadas pela liberação de citocinas e desregulação de Th17 decorrentes de COVID-19. Além disso, os anti-inflamatórios não esteroides podem ter exacerbado o quadro de erupções na pele. Os autores apontam que as lesões epidérmicas podem ser um indicativo para diagnóstico de COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4/8 critérios foram contemplados, revelando qualidade metodológica moderada. Os autores não descrevem com clareza os aspectos demográficos da paciente e não apresentam o caso de acordo com uma linha do tempo clara. Outro fator que revela fragilidade é a ausência de explicações sobre tratamento implementado contra COVID-19, há apenas menção ao tratamento utilizado nas lesões dérmicas. Mais agravante ainda é o acompanhamento limitado da paciente, com ausência de indicação de desfecho. Apesar de conter alguma relevância sobre as lesões na pele relacionadas à COVID-19, o artigo não contribui para o entendimento sobre tratamentos da doença.

OSELTAMIVIR, RIBAVARINA, UMFENOVIR E ANTIBIÓTICOS

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Trata-se de relato caso sobre o tratamento de dois pacientes com HIV acometidos severamente por COVID-19. No primeiro caso, uma mulher de 60 anos apresentava mialgia, febre e manchas opacas no pulmão visualizadas por tomografia computadorizada. Previamente, a paciente fazia uso de tenofovir, lamivudina e efavirenz, além de apresentar linfoma e diabetes. No dia 28 de janeiro de 2020, a paciente foi diagnosticada com COVID-19. Com necessidade de suporte de oxigênio, iniciou tratamento com oseltamivir e antibióticos, sendo mantido o tratamento anti HIV. Após 5 dias a paciente apresentou melhora de todos os sintomas de COVID-19, não sendo detectado SARS-CoV-2 em testes via PCR nos dias 1 e 2 de fevereiro. Dia 3 de fevereiro a paciente recebeu alta. O segundo caso se refere a um homem de 47 anos com febre, tosse, mialgia, dificuldade de respiração, diarreia e manchas opacas no pulmão reveladas por tomografia computadorizada. O paciente não fazia tratamento contra HIV e teve diagnóstico positivo para COVID-19, via PCR. Com quadro de pneumonia por Pneumocystis, foram iniciados piperacilina, tazobactam e sulfamethoxazol. Para tratamento de COVID-19 foi iniciado moxifloxacina, ribavarina e umifenovir. No dia 13 de tratamento o paciente testou negativo para

SARS-CoV-2. No dia 22 o paciente mostrou redução da inflamação pulmonar, recuperação de sintomas de SARS-CoV-2, com apenas diapneia leve, sendo liberado do hospital no dia 23 de tratamento. Os autores discutem que não há muitos relatos de portadores de HIV acometidos por COVID-19, e que a experiência relatada indica possíveis desfechos satisfatórios. Devido à vulnerabilidade, deve ser dado acompanhamento especial aos portadores de HIV acometidos por COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. O artigo é relevante no que tange possíveis tratamentos a pacientes imunocomprometidos. Fragilidades encontrada se referem à ausência de menção sobre possíveis efeitos adversos decorrente dos tratamentos, assim como as doses administradas. Adicionalmente, a própria natureza de relatos de caso impedem grandes generalizações sobre os procedimentos e tratamentos implementados.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *TURQUIA*

Antimaláricos, azitromicina, colchicina, remdesivir, oseltamivir, favipiravir, umifenovir, ribavirina, interferons, lopinavir/ritonavir, entre outros: Os autores realizaram uma revisão narrativa sobre os possíveis efeitos adversos cutâneos de medicamentos contra a COVID-19. Os medicamentos antimaláricos podem causar erupções cutâneas como pustulose exantematosa aguda generalizada, urticária, prurido, pele seca, erupções cutâneas, crises de psoríase e lesões esfoliantes, síndrome de Stevens-Johnson, despigmentação mucocutânea, alopecia e descoloração dos cabelos. É necessário fazer o diagnóstico diferencial das manifestações cutâneas da infecção por SARS-CoV-2, em pacientes com COVID-19 em uso de antimaláricos. Os eventos adversos da azitromicina na pele são febre cutânea grave, angioedema, queimação nos olhos, dor na pele, erupções cutâneas vermelhas ou roxas generalizadas, bolhas, descamação, pustuloderma tóxico, anafilaxia, síndrome de DRESS, vasculite leucocitoclástica cutânea e erupções. Os efeitos colaterais da colchicina na pele incluem erupção difusa, palpável, violácea, morbiforme, erupção liquenoide, alopecia, reação tóxica semelhante a necrólise epidérmica, lesões semelhantes a eritema bolhoso e eritema nodoso. Um dos eventos adversos mais comuns do remdesivir são erupções cutâneas. O favipiravir tem menor perfil de efeitos colaterais. O oseltamivir pode causar síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, angioedema alérgico ou reações cutâneas idiossincráticas aos medicamentos. Não há relatos de reação cutânea do umifenovir (arbidol). Os efeitos colaterais dermatológicos da ribavirina incluem erupções acneiformes, alopecia, esclerodermia localizada, lesões maculopapulares e eczematosas, ressecamento da pele, prurido e erupção cutânea. Os efeitos colaterais cutâneos dos interferons são reações no local da injeção, psoríase, reações eczematosas, alopecia, sarcoidose, lúpus, lesões vasculíticas cutâneas, psoríase e reações liquenoides. Estima-se que esses eventos adversos ocorram em 13% a 23% dos pacientes. Os eventos adversos cutâneos dos medicamentos antirretrovirais incluem erupções maculopapulares, eritrodermia esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, reações cutâneas graves a medicamentos, reações no local da injeção, como cistos, nódulos, endurecimento ou lesões semelhantes a esclerodermia, erupção de liquenoide, lipodistrofia, eritema anular, hiperpigmentação da pele, prurido, alopecia, paroníquia e urticária. Queda de cabelo, prurido e reações alérgicas da pele,

como urticária, erupção cutânea e vermelhidão, são efeitos colaterais cutâneos da nitazoxanida. Outros medicamentos também são citados. Os autores sugerem que, na necessidade de seu uso, os medicamentos sejam iniciados um por vez, para minimizar o desenvolvimento dessas reações, e facilitar o diagnóstico caso elas ocorram.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores não descrevem o racional para elaboração do artigo, nem como os estudos citados foram selecionados. Eles discutem as limitações metodológicas dos estudos de medicamentos sendo estudados para COVID-19, mas a escolha de quais medicamentos seriam abordados parece subjetiva.

VITAMINA D

REVISÃO NARRATIVA \ *EUA*

Nesta revisão narrativa, os autores defendem o uso da vitamina D, na forma de suplementação de vitamina D3 (colecalciferol), como método alternativo ao tratamento da COVID-19. Os autores alegam que essa vitamina lipossolúvel pode apresentar potenciais propriedades antivirais, que poderiam reduzir o risco e a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. Segundo as referências apresentadas pelos autores, indivíduos mais velhos têm maior risco de desenvolver COVID-19 grave e, quando comparados com adultos mais jovens, os idosos apresentam níveis mais baixos de vitamina D, devido a uma variedade de fatores biológicos e comportamentais. Adultos mais velhos também têm maior probabilidade de serem diagnosticados com doença de Parkinson (DP), sendo a idade avançada o maior fator de risco. Além dos efeitos imunomoduladores, os autores sugerem que a suplementação de vitamina D desempenha um papel importante na diminuição da progressão da DP, melhorando os sintomas motores e não motores dessa doença, e trazendo melhoria da qualidade de vida relacionada à DP. Por fim, os autores concluem que, embora sejam necessários mais estudos, a suplementação diária de 2000 – 5000 UI/dia de vitamina D3 em idosos com DP tem o potencial de retardar a progressão da DP, além de poder ser benéfica na redução do risco e da gravidade da COVID-19, oferecendo proteção adicional contra essa doença.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores defendem potenciais benefícios da vit. D no tratamento da COVID-19, porém se apoiam em estudos em que tal eficácia não foi ainda comprovada. Os autores relatam estudos que o impacto da vitamina D sobre receptor ACE2 (responsáveis pela entrada do vírus na célula do hospedeiro) é contraditório. Nesses estudos, alguns resultados sugerem que a vitamina D pode regular negativamente (*down regulation*) o receptor ACE2, diminuindo o risco de infecção por COVID-19. Por outro lado, outros sugerem que a vitamina D regula positivamente a ACE2, o que aumentaria a infecção por SARS-CoV-2. Os próprios autores reconhecem que mais pesquisas são necessárias para evidenciar como a relação entre a vitamina D e os receptores ACE2 pode afetar o risco e a patogênese da COVID-19. Dessa forma, observa-se que as alegações feitas pelos autores é preliminar e seus resultados devem ser interpretadas com cautela.

HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA

CARTA AO EDITOR \ *FRANÇA*

Os autores trazem dados de segurança, de forma geral, referente ao uso da Hidroxicloroquina (HQC) e Cloroquina (CQ) em doenças tais como a malária, lúpus e artrite reumatoide. O objetivo é reunir dados a fim de esclarecer quais os possíveis malefícios que esses medicamentos podem causar aos fetos durante a gravidez de mulheres que necessitou usar esses medicamentos. Ressalta-se que a CQ e HQC atravessam a barreira placentária. O volume de distribuição desses medicamentos é elevado e potencialmente preocupante para as mulheres grávidas, além disso a sua meia-vida é longa, sendo de 10 a 30 dias para a CQ e 30 a 60 dias para a HQC. Essa longa meia-vida leva uma maior exposição do feto após a interrupção desses medicamentos. Há estudos clínicos que demonstram que não há potencial genotóxico no primeiro trimestre com o uso da cloroquina, embora o autor cite que este artigo foi realizado com *n* pequeno e com alto risco de viés. Quanto aos eventos adversos oculares graves, em estudos clínicos não demonstrou um risco aumentado de anormalidades oculares em crianças expostas no útero à HCQ e CQ, embora tais estudos possuam inúmeros riscos de viés, segundo os autores. Os autores concluem que são drogas que possuem uma margem de segurança quando utilizadas em gestantes e pacientes com malária. Entretanto, quando utilizadas em outras patologias é importante identificar os potenciais riscos genotóxicos e os possíveis eventos adversos cardíacos e dano ocular. Portanto o uso deve ser apenas indicado quando os benefícios forem bem mensurados. Além disso acompanhamento da gravidez neste caso se faz necessário, a fim de avaliar possíveis danos ao feto.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores trazem dados de estudos, conforme apontado por ele próprio, com alto risco de viés e assim os resultados devem ser interpretados com cautela. Muitos dos estudos são realizados a partir do uso da HCQ e CQ em mulheres grávidas para indicações terapêuticas tais como, malária e doenças autoimunes, portanto com posologias diferentes.

AINES

REVISÃO NARRATIVA \ *FRANÇA*

Os autores fazem uma explanação sobre os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), os quais formam uma grande família farmacológica heterogênea, mas todos têm algo em comum: a inibição de uma das duas ciclo-oxigenases. Essas enzimas estão envolvidas na cascata de ácido araquidônico, o que leva a uma diminuição na síntese de prostaglandinas. Os autores trazem justificativas para evitar o uso de ANES quando em sintomas da COVID-19. A partir de base de dados de farmacovigilância, observou-se que o uso de AINEs são utilizados muitas vezes para tratar sintomas, febre, dores não reumáticas, de potenciais infecções bacterianas subjacentes. Esse uso aumenta o risco de uma complicação bacteriana grave, principalmente nas infecções pulmonares. A rede de farmacovigilância francesa, a partir de seus dados, demonstrou que a piora dessas infecções bacterianas podem ocorrer mesmo em uso de AINEs por período curto associado a antibióticos. Tal risco foi confirmado também a partir de

dados farmacoepidemiológicos. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostrou que o uso de AINES poderia atrasar o tratamento da infecção, promovendo uma disseminação local da infecção, apesar da administração de antibioticoterapia, reduzindo a eficácia de alguns antibióticos. Há ainda a hipótese de que os AINES aumente a expressão de receptores de ECA2 e assim poderia predispor à infecção por COVID-19. Embora não conclusiva essa associação, sugere-se que o AINES tenha uma ação potencialmente prejudicial durante a fase de inicial da COVID-19. Por outro lado, há estudos que indicam que a fase inicial de uso de AINES gere um efeito importante em bloquear os mecanismos de defesas e que na fase mais grave diminui-se a inflamação. Desta forma, ainda não há resultados conclusivos quanto ao benefício de AINES e portanto a partir de uma abordagem pragmática e cautelosa deve-se evitar o uso de AINEs para o tratamento de sintomas não graves da COVID-19. Recomenda-se o uso do paracetamol por ser uma escolha mais segura para tratar os sintomas iniciais de infecções por SARS-CoV-2.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observou-se que os autores descrevem de forma contextual sobre o uso de AINES a partir de estudos farmacoepidemiológicos, de dados de farmacovigilância, e estudos experimentais (*in vivo* e *in vitro*). A explanação do autor foi bem conduzida, embora os dados de farmacovigilângia se restrinjam à França. Apesar desses estudos não subsidiarem a tomada de decisão clínica, os autores discorrem sobre alternativas mais seguras ao uso de AINES.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste quadro de pandemia que se vivencia com uma alta taxa de infecção e de mortalidade e com nenhum consenso sobre um tratamento eficaz nas infecções por SARS-CoV-2, o reposicionamento terapêutico é uma alternativa para este momento de extrema urgência. Em outras doenças causadas por coronavírus, foi utilizada a imunoglobulina intravenosa (IGIV), modulador do processo inflamatório, produzida a partir do plasma de milhares de doadores e que tem a capacidade de prover uma imunidade passiva contra uma gama de patógenos. Um outra terapia é a globulina hiperimune que é derivada de pessoas com altos títulos de anticorpos para patógenos específicos. Esses anticorpos neutralizantes ao se ligar nas proteínas S1 e S2 do vírus, impedem que ele se ligue e entre na célula e também age quando o vírus já está dentro da célula em sua via de replicação, diminuindo a multiplicação viral. A preocupação do uso dessa terapia é a ativação por esses anticorpos de uma resposta inflamatória exagerada e prejudicial ao organismo. Esse processo é denominado de aprimoramento dependente de anticorpo (ADA). O uso de IGIV a fim de diminuir a resposta inflamatória e o uso de dímeros de IgG a fim de bloquear FcγR e evitar a exacerbação da resposta inflamatória por ADA, se configura um importante mecanismo na doença grave da COVID-19. Embora com suposta eficácia em estudos observacionais, há a necessidade de estudos mais robustos a fim de identificar a eficácia e segurança do uso de IGIV como terapia na COVID-19. A eficácia da globulina hiperimune foi testada em estudos robustos na doença H1N1 e ainda sem muitos resultados disponíveis na COVID-19. Alguns cuidados os autores descrevem sobre os tipos de doadores de plasma convalescente, pois estes devem ser de pacientes que tiveram o

curso mais leve da doença e sem sintomas de resposta inflamatória exagerada (ADA). São necessários mais estudos clínicos e randomizados a fim de descrever os eventos adversos, bem como o benefício terapêutico do uso das imunoglobulinas na COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Esse artigo de revisão narrativa foi bem conduzido, pois traz a experiência prévia do uso de plasma convalescente em doenças como H1N1, SARS e MERS e ainda muito incipiente na COVID-19. Eles fazem menção aos cuidados a serem observados quando se utiliza essa terapia com plasma de doares que tiveram o estágio mais severo da doença, pois podem causar, nos receptores de plasma convalescente, uma reação de produção exacerbada de anticorpos e assim agravar o quadro da COVID-19.

REMDESIVIR, LOPINAVIR/RITONAVIR, OSELTAMIVIR, UMIFENOVIR, FAVIPIRAVIR

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se de revisão narrativa que discorre sobre eficácia de alguns antivirais no tratamento de COVID-19. Remdesivir: mostrou eficácia em estudos pré clínicos no combate a Ebola, SARS-CoV, MERS-CoV e, recentemente, SARS-CoV-2. Uma série de casos demonstrou a relação da droga com a melhora da condição respiratória em 61% de pacientes com COVID-19 e agravamento da condição em outros 15%. Melhora clínica foi observada em 84% e óbitos em 13%. Efeitos adversos foi encontrado em 60% dos pacientes, com complicações hepáticas, diarreia, erupções cutâneas, insuficiência renal e hipotensão. Estudos clínicos apontam resultados contraditórios, como diferenças significativas entre tratados e não tratados com remdesivir e velocidade de recuperação 31% mais rápida em tratados do que grupo placebo (p = 0,059). Lopinavir/ritonavir: sem diferença significativamente de desfecho melhor entre grupos tratados e não tratados (HR 1,39; 95% IC 1-1,91). Além disso, reações adversas foram observadas, especialmente efeitos gastrointestinais. Outros antivirais, como darunavir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir e oseltamivir não se verifica eficácia contra COVID-19. Umifenovir, pelo contrário, apresenta resultados contraditórios, sendo supostamente responsável pela redução de óbitos e aumento na taxa de alta de hospitais em estudo conduzidos na China. Por outro lado, em estudo clínico desenvolvido no Japão, favipiravir mostrou-se mais eficaz que umifenovir na recuperação de doentes leves, porém sem diferença em casos severos. Há portanto muitos resultados contraditórios sobre os efeitos dos fármacos. Situação que demanda resultados de um maior número de estudos clínicos randomizados.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Uma análise crítica, permite verificar que o estudo apresenta de forma clara as evidências sobre os efeitos dos antivirais investigados. Como fragilidades, podem-se citar a pouca abrangência de estudo analisados. Esta condição pode limitar o poder do estudo em contemplar todas as evidências disponíveis na literatura.

REFERÊNCIAS

1. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, *et al.* **Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic**. Circulation Aha (2020) DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
2. Chen X, Shan Y. **Mesenchymal stem cell therapy in severe COVID-19: a retrospective study of short-term treatment efficacy and side effects**. Journal of Infection (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.020
3. Gérard A, *et al.* **''Off-label'' use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers**. Therapies (2020), https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002
4. Wada T, Shimode K, Hoshiyama T, Takayama Y, Yamaoka K. **Three Novel COVID-19 Pneumonia Cases Successfully Treated With Lopinavir/Ritonavir [Internet]**. Vol. 7, Frontiers in Medicine . 2020. p. 241. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00241
5. Franzetti M, Pozzetti U, Carugati M, Pandolfo A, Molteni C, Faccioli P, *et al.* **Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe Coronavirus disease 2019: A case report**. International Journal of Infectious Diseases (2020). doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.050
6. Heman-Ackah S M, *et al.* **Neurologically Devastating Intraparenchymal Hemorrhage in COVID-19 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Series**. Neurosurgery 0:1–5, 2020. DOI:10.1093/neuros/nyaa198
7. Parisi V, Leosco D. **Precision Medicine in COVID-19: IL-1β a Potential Target**. JACC Basic Transl Sci. 2020 Apr 18. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.006.
8. Peng M, Ren D, Liu X-Y, Chen R-L, Yu, B, Liu Y, Meng X, Lyu . **COVID-19 Managed With Early Non-Invasive Ventilation and a Bundle Pharmacotherapy: A Case Report**. World J Clin Cases. 2020 May 6;8(9):1705-1712. doi: 10.12998/wjcc.v8.i9.1705.
9. Sakaida T, Isao T, Matsubara A, Nakamura M, Morita A. **Unique skin manifestations of COVID-19: Is drug eruption specific to COVID-19? Dermatological Sci [Internet]**. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.05.002
10. Wu Q, Chen T, Zhang H. **Recovery from COVID-19 in two patients with coexisted HIV infection**. J Med Virol [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401359
11. Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. **Cutaneous Sıde-Effects of the Potentıal Covıd-19 Drugs**. Dermatol Ther. 2020 May 1;:e13476. doi: 10.1111/dth.13476. [Epub ahead of print]
12. Hribar C A, Cobbold P H, Church F C. **Potential Role of Vitamin D in the Elderly to Resist COVID-19 and to Slow Progression of Parkinson's Disease**. Brain Sci. 2020, 10, 284; doi:10.3390/brainsci10050284
13. Lacroix I, Bénévent J, Damase-Michel C. **Chloroquine and hydroxychloroquine during pregnancy: What do we know?**. Therapie. 2020 May 11;. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.004. [Epub ahead of

print] PubMed PMID: 32418732.

14. Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra AP. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection**. Therapie. 2020 May 7;. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.003. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32418728.
15. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. **Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution!**. Clin Immunol. 2020 May 11;216:108459. doi: 10.1016/j.clim.2020.108459. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32418917.
16. Srinivas P, Sacha G, May P. **Antivirals for COVID-19**. Cleve Clin J Med. 2020; Available from: https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc030
17. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (21 de maio de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 20/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04396106/EUA	Antiviral	AT-527	Placebo	Ainda não recrutando	20/05/2020	Atea Pharmaceuticals, Inc.
2	NCT04395768/Austrália	Suplemento de dieta; Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Vitamina C; Hidroxicloroquina; Azitromicina; Zinco; Vitamina D3; Vitamina B12	Hidroxicloroquina; Azitromicina; Zinco; Vitamina D3; Vitamina B12	Ainda não recrutando	20/05/2020	National Institute of Integrative Medicine, Australia; Catholic Health Initiatives
3	NCT04395456/País não declarado	Inibidor do sistema complemento C3	AMY-101	Placebo	Ainda não recrutando	20/05/2020	Amyndas Pharmaceuticals S.A.
4	NCT04395170/ Colômbia	Imunoterapia	Plasma convalescente; Imunoglobulina humana anti-COVID	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	20/05/2020	Lifefactors Zona Franca, SAS
5	NCT04395105/ Argentina	Corticosteróide	Dexametasona	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	20/05/2020	Centro de Educación Medica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno
6	NCT04395716/EUA	Imunomodulador	ResCure™	Sem comparador	Ainda não recrutando	20/05/2020	ProgenaBiome|Rinati Skin, LLC
7	NCT04396067/Egito	Imunomodulador	Alvelestat (MPH996) + ácido 13 cis retinóico aerossolizado	Placebo	Ainda não recrutando	20/05/2020	Kafrelsheikh University; Damietta University

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp
40	12/05/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira de Educação e Assistência
41	12/05/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
42	12/05/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
43	12/05/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz dediminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
44	15/05/20	O papel de intervenções de saúde tele-guiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	15/05/20	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
46	16/05/20	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
47	16/05/20	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
48	16/05/20	ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIb, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
49	19/05/20	AVALIAÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19.	Fundação Faculdade de Medicina

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972